血尿酸水平与 2 型糖尿病发病风险关联前瞻性队列研究

宋华隆，高鹰. 血尿酸水平与 2 型糖尿病发病风险关联前瞻性队列研究［J］. 中国全科医学，2022.
［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0785

宋华隆[1]，高鹰[2]

1.天津中医药大学第一附属医院治未病健康管理中心，天津 300381
2.天津医科大学总医院健康管理中心，天津 300052
通信作者：高鹰，Email：gaoying301@tmu.edu.cn

基金项目：天津市卫生健康科技项目（KJ20178）

【摘要】 背景 血尿酸（SUA）升高导致的高尿酸血症（HUA）高发，已成为我国继高血糖、高血脂、高血压的第四高疾病，继糖尿病之后的第二大代谢性疾病。已有证明表明，SUA 水平升高与 2 型糖尿病（T2MD）发病风险有显著关联。**目的** 探讨健康体检人群基线 SUA 水平与 T2DM 发病风险的关联。**方法** 选取从 2017 年 1 月至 2020 年 12 月至少有 2 次健康体检的 17626 名基线无糖尿病病史的体检人群，收集其人口学信息、生活方式信息、体格检查信息及实验室指标信息，采用 Cox 比例风险回归模型分析基线不同 SUA 水平与 T2DM 发病风险关联。**结果** 研究对象中位年龄 38.15（31.89，49.59）岁，基线中位 SUA 水平 304.50（248.00，374.00）umol/L，HUA 总患病率为 13.12%。累积随访 54634 人年，中位随访 3.10 年，T2DM 新发 479 例，发病密度为 8.76/1000 人年（95%*CI*：8.00/1000-9.59/1000 人年），累积发病率为 2.72%（95%*CI*：2.48-2.97%）。高年龄组（≥ 60 岁）、女性、目前吸烟、目前饮酒、BMI ≥ 28.0 Kg/m^2、患高血压及血脂异常亚组人群中 T2MD 累积发病率更高，且伴随 HUA 时 T2DM 的发病风险也更高。多因素调整后 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，HUA 患者中 T2DM 发病风险增加，*HR* 值为 1.32（95%*CI*：1.04，1.67；*P*=0.023）；且随 SUA 水平升高，SUA 高值组 T2DM 的发病风险更高（$P_{趋势性}$<0.001）。基线 SUA 水平每升高 10 umol/L，T2DM 的发病风险增加 3%（95%*CI*：1%-4%，*P*<0.001）。**结论** 健康体检人群基线 SUA 水平升高与 T2DM 的高发病风险相关。

【关键词】 2 型糖尿病；血尿酸；高尿酸血症；发病风险；队列研究

基金项目：天津市卫生健康科技项目（KJ20178）

Association between serum uric acid and the risk of type 2 diabetes mellitus：a population-based prospective cohort study

SONG Hualong[1], GAO Ying[2]

1.Health Management Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin,

300381

2.Health Management Center, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052

Corresponding author: GAO Ying, Email: gaoying301@tmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Hyperuricemia (HUA) caused by elevated serum uric acid (SUA) has become the fourth most common disease after hyperglycemia, hyperlipidemia, and hypertension, and the second most common metabolic disease after diabetes. It has been shown that elevated SUA levels were significantly associated with the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Objective** To investigate the association between baseline SUA levels and the risk of T2DM in health examination population. **Methods** A total of 17626 subjects without diabetes history at baseline who had underwent at least two physical examination from January 2017 to December 2020 were selected to collect demographic information, lifestyle information, physical examination information, and laboratory indicators. Cox proportional risk model was used to analyze the association between baseline SUA levels and the risk of T2DM. **Results** The median age of subjects were 38.15 (31.89, 49.59) years. The median SUA levels at baseline were 304.50 (248.00, 374.00) umol/L and the prevalence of HUA was 13.12%. The cumulative follow-up was 54634 person-years, with a median follow-up of 3.10 years. There were 479 new cases of T2DM. The incidence density was 8.76/1000 person-years (95%CI: 8.00/1000 - 9.59/1000 person-years) and the cumulative incidence rate was 2.72% (95%CI: 2.48 - 2.97%). There were high cumulative incidence rate of T2DM in high age group (≥ 60 years old), female, current smoking, current alcohol consumption, BMI ≥ 28.0 Kg/m^2, hypertension, and dyslipidemia subgroups, and higher risk of T2DM when those subgroup population accompany with HUA. The result of multivariate adjusted Cox proportional risk regression model showed that HUA patients had an increased risk of T2DM, with an HR of 1.32 (95%CI：1.04, 1.67; P=0.001). The risk of T2DM was higher in high SUA groups with the increase of SUA level (P_{trend} <0.001). For every 10 umol/L increase in baseline SUA level, the risk of T2DM increased by 3% (95%CI：1%-4%, P<0.001). **Conclusion** Elevated baseline SUA levels in health examination population are associated with a higher risk of T2DM.

【Key words:】 Type 2 diabetes mellitus; Serum uric acid; Hyperuricemia; incident risk; Cohort study

Fund programs： Tianjin Health Science and Technology Project (KJ20178)

随着社会经济的不断发展，人们生活方式的改变及人口老龄化的到来，2 型糖尿病（Type 2 Diabetes mellitus，T2DM）患病人数呈逐年上升趋势。根据国际糖尿病联盟（Internation diabetes federation，IDF）发布的 2019 年《全球糖尿病概览》报告显示，2019 年全球 20-79 岁成人中糖尿病患病人数高达 4.63 亿人，其中 90%为 T2DM。我国成人糖尿病患病率已从 1980 年的 0.67%[1]上升到 2017 年的 11.2%[2]。2019 年我国 20-79 岁成人糖尿病患病人数已达 1.164 亿人，占全球 25%，预计至 2045 年，我国糖尿病患者将达 1.472 亿人，糖尿病已成为我国的第一大慢性病。

血尿酸（Serum uric acid，SUA）是指血液中的尿酸水平，同时也是嘌呤代谢的最终产物。随着人们生活水平的不断提高，嘌呤代谢紊乱引起 SUA 升高，导致高尿酸血症（Hyperuricemia，HUA）的高发，已成为我国继高血糖、高血脂、高血压“三高”的第四高疾病，继糖尿病之后的第二大代谢性疾病。已有研究表明，T2DM 人群中，合并 HUA 的患病率最高[3-5]。也有证据表明，SUA 水平升高与 T2DM 的发病风险有显著关联。美国一项回顾性队列研究发现，平均随访 6.5 年后，与未患 HUA 人群相比，HUA 患者糖尿病发病风险增加了 19%，将近 8.7%的新发糖尿病病例归因于 HUA 的高发[6]。台湾一项研究结果也表明，高 SUA 水平是 T2DM 的独立危险因素，且随 SUA 水平升高，T2DM 发病风险增加[7]。因此，本研究以天津市健康体检人群为研究对象，探讨基线血尿酸水平与 T2DM 的发病风险。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究选取 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在天津中医药大学第一附属医院治未病健康管理中心至少有两次健康体检的 18968 例受检者为研究对象。基线队列人群纳入标准：（1）年龄>18 岁；（2）基线 SUA 数据完整者；（3）基线及随访期血糖指标完整者。排除标准：（1）基线有妊娠糖尿病病史或 T2DM 病史（n=719）；（2）基线血糖指标达到糖尿病诊断标准者（n=530）；（3）曾罹患肿瘤者（n=93）。最终纳入队列 17626 例（图 1）。本研究已通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审批（批号：TYLL2018[K]字 013），研究对象均已签署知情同意书。

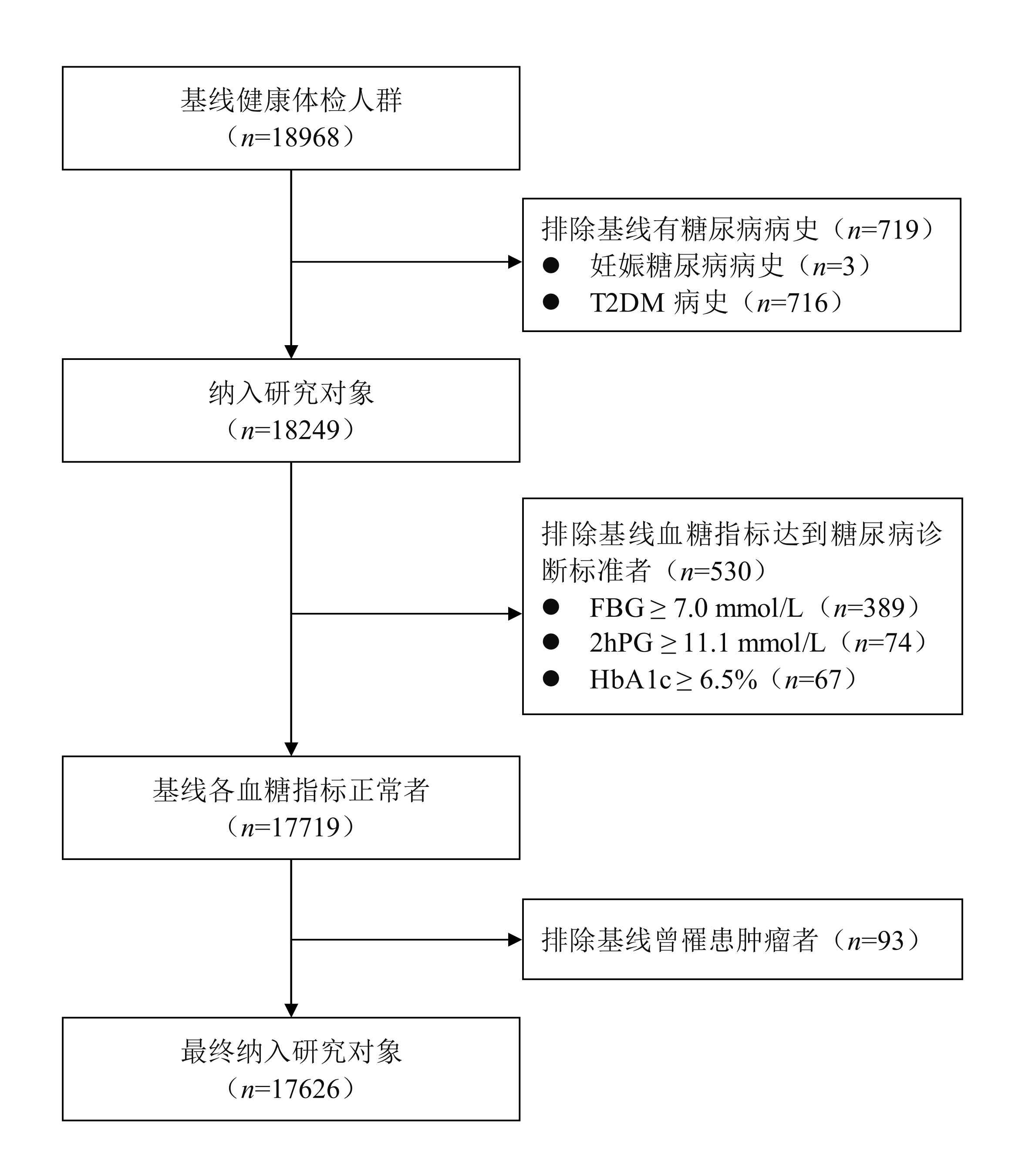


图 1 研究对象纳入流程图

1.2 样本量估计

本研究设计为前瞻性队列研究，暴露组为 HUA 人群，非暴露组为非 HUA 人群，随访期间研究对象 T2DM 的新发为主要观察的结局指标。根据既往文献报告，估计 HUA 暴露组人群 T2DM 的发病率为 12.2%-26.9%[8]，本研究采用 12.2%；与非 HUA 患者相比，HUA 患者发生糖尿病的风险比为 1.192-1.950[9,10]，本研究采用风险比 1.192；设 $\alpha=0.05$（双侧），把握度=0.90。利用 PASS 15.0 软件计算得到暴露组 HUA 人群的样本量为 $N_1=5418$ 例，非暴露组非 HUA 人群的样本量为 $N_2=5418$ 例。假定研究对象的失访率为 10%，则需样本量为 $N_1=6020$ 例，$N_2=6020$ 例，总样本量 12040 例。

1.3 信息收集

（1）问卷调查：通过面对面方式收集研究对象的人口学特征（包括年龄、性别、教育程度、婚姻状况等）、生活方式信息（吸烟和饮酒等）和既往史（包括糖尿病类型、高血压、高尿酸血症或痛风、肿瘤等）、用药史等信息。（2）体格检查：由专业人员测量研究对象的身高、体重、腹围、收缩压（Systolic blood pressure，SBP）、舒张压（Diastolic blood pressure，DBP），并计算体质指数（Body mass index，BMI）。（3）实验室检查：受检者需至少禁食 8h，并于体检日清晨采集空腹静脉血 5 ml 并统一送至检验中心检测受检者基线及随访期各项实验室指标。采用己糖激酶法（Roche P800）检测空腹血糖（Fasting blood glucose，FBG）；采用高压液相色谱法（TOSOH G8）检测糖化血红蛋白（HaemoglobinA1c，HbA_{1c}）；受检者于治未病健康管理中心餐厅就餐（一份牛奶、一个鸡蛋及两个馒头或两块面包片，一小碟青菜），进食第一口饭时由导检或自己在指引单标注进食时间，于 2h 后采集手指末梢血，检测餐后 2 小时血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）。采用 ARCHITECTci 16000 自动生化分析仪检测 SUA；采用自动生化分析仪（Roche Cobas C501）检测总胆固醇（Total cholesterol，TC）、甘油三酯（Triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoproteins cholesterol，LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotenins cholesterol，HDL-C）。

1.4 随访

本研究终点事件为 T2DM 的发生，随访内容同基线健康体检，并通过问卷收集过去一年疾病发病情况及诊断时间。随访期间发生 T2DM 则随访截止，或至随访结束（2020 年 12 月 31 日），收集研究对象 T2DM 的发病日期及临床就诊信息。

1.5 血尿酸水平分类标准

（1）根据《高尿酸血症/痛风患者实践指南》将基线 SUA 水平分为四组：< 360 umol/L、360-419 umol/L、420-480 umol/L 和≥ 480 umol/L[11]；（2）根据基线 SUA 水平进行四分位数分组：Q_1 为< 248umol/L，Q_2 为 248-303 umol/L，Q_3 为 304-373 umol/L，Q_4 为≥ 374 umol/L；（3）将基线 SUA 水平> 420 umol/L，或有 HUA 病史或服用降尿酸药物定义为高尿酸血症[8]。

1.6 T2DM 诊断标准

（1）FBG ≥ 7.0mmol/L；（2）或 2hPG ≥ 11.1 mmol/L；（3）或 HbA1c ≥ 6.5%；（4）或诊断为 T2DM 或正服用降糖药[12]。

1.7 其他慢性病分类标准

高血压：SBP ≥ 140mmHg（1mmHg=0.133kPa），或 DBP ≥ 90mmHg，或有高血压病史，或正服用降压药[13]；高 TC 血症：TC ≥ 6.2 mmol/L；高 TG 血症：TG ≥ 2.3 mmol/L；低 HDL-C 血症：HDL-C < 1.0 mmol/L。血脂异常包括高 TC 血症、高 TG 血症及低 HDL-C 血症[14]。

1.8 统计学分析

采用 STATA 14.0 软件进行统计学分析。本研究中所有连续变量均不符合正态分布，以中位数（四分位数间距）表示，采用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异。分类变量以频数（百分比）表示，采用 χ^2 检验比较组间差异。采用公式累积发病率=$\frac{\text{随访期内新发 T2DM 病例数}}{\text{研究开始时的总人数}}\times 100\%$计算总体人群及亚组人群 T2DM 的累积发病率及其 95%CI；采用公式发病密度=$\frac{\text{随访期内新发 T2DM 病例数}}{\text{总的观察人时}}$计算总体人群发病密度，以衡量随访期间 T2DM

的流行强度。分别以基线 SUA 水平（分类变量和连续变量）及 HUA 患病为自变量，以 T2DM 的发病为因变量，调整年龄、性别、BMI、腹围、吸烟状况、饮酒状况、高血压、血脂异常，采用 Cox 比例风险回归模型分析 SUA 水平与 T2MD 发病关联，以 *HR*（95%*CI*）表示，并进行比例风险假定检验；以 SUA 分类变量各组的中位数进行线性趋势性分析。根据年龄、性别、BMI、吸烟状况、饮酒状况、高血压及血脂异常进行分层分析，探索不同亚组中 SUA 水平与 T2DM 发病风险关联。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象特征

共纳入研究对象 17626 例，中位年龄 38.15（31.89，49.59）岁，其中男性 8117 例（46.05%）。基线中位 SUA 水平为 304.50（248.00，374.00）umol/L[其中男性 372.00（325.00，425.00）umol/L，女性 257.00（223.00，297.00）umol/L，$Z=-90.07$，$P<0.001$]；HUA 总患病率为 13.12%（其中男性 27.08%，女性 1.21%，$\chi^2=2570.26$，$P<0.001$），其中基线自报有 HUA 或痛风病史 107 例（患病率 0.61%），其中有 37 例（34.58%）服用降尿酸药物。累积随访 54634 人年，中位随访时间 3.10 年（范围：2.01-3.93 年），T2DM 新发 479 例，发病密度为 8.76/1000 人年（95%*CI*：8.00/1000-9.59/1000 人年），累积发病率为 2.72%（95%*CI*：2.48-2.97%）。新发 T2DM 患者年龄较大、男性较多，吸烟率、饮酒率、肥胖率、高血压、血脂异常及 HUA 患病率较高，且 T2DM 患者的基线腹围、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、FBG、2HPG、HbA_{1c}、SUA 水平均高于健康对照人群，HDL-C 水平较低（*P* 值均<0.001），见表 1。

表 1 研究对象特征

	健康对照（*n*=17147）	T2DM（*n*=479）	χ^2/Z 值	*P* 值
年龄（岁）				
＜40	9495（55.37）	89（18.58）	316.66	<0.001
40-59	5992（34.94）	255（53.24）		
≥60	1660（9.68）	135（28.18）		
性别				
男	7790（45.43）	327（68.27）	97.82	<0.001
女	9357（54.57）	152（31.73）		
婚姻状况				
未婚	1061（13.60）	9（4.05）	17.09	<0.001
已婚	6543（83.84）	206（92.79）		
其他	200（2.56）	7（3.15）		
吸烟状况				
从不吸烟	13146（79.94）	272（60.04）	107.24	<0.001

曾经吸烟	707（4.30）	36（7.95）		
目前吸烟	2591（15.76）	145（32.01）		
饮酒状况				
不饮酒	12666（77.03）	304（67.11）	24.30	<0.001
目前饮酒	3778（22.97）	149（32.89）		
基线 BMI（kg/m^2）				
< 24.0	7553（47.46）	81（17.57）	233.69	<0.001
24.0-27.9	5807（36.49）	200（43.38）		
≥ 28.0	2553（16.04）	180（39.05）		
基线腹围（cm）	82.00（74.00，90.00）	92.00（85.00，98.50）	-17.92	<0.001
基线 SBP（mmHg）	119.00（110.00，130.00）	135.00（125.00，148.00）	-18.43	<0.001
基线 DBP（mmHg）	76.00（68.00，85.00）	87.00（79.00，95.00）	-16.19	<0.001
基线 TC（mmol/L）	4.79（4.22，5.43）	5.15（4.45，5.88）	-7.04	<0.001
基线 TG（mmol/L）	1.09（0.76，1.62）	1.63（1.18，2.36）	-15.63	<0.001
基线 LDL-C（mmol/L）	2.80（2.31，3.35）	3.06（2.53，3.66）	-6.10	<0.001
基线 HDL-C（mmol/L）	1.36（1.14，1.64）	1.20（1.03，1.41）	-10.60	<0.001
基线 FBG（mmol/L）	4.90（4.60，5.20）	5.80（5.40，6.30）	-28.45	<0.001
基线 2hPG（mmol/L）	5.80（5.20，6.60）	7.30（6.60，8.75）	-10.38	<0.001
基线 HbA_{1c}（%）	5.40（5.20，5.60）	6.00（5.80，6.20）	-26.59	<0.001
基线 SUA（umol/L）	303.00（247.00，372.00）	359.00（299.00，418.00）	-11.91	<0.001
高血压				
否	13538（78.95）	198（41.34）	383.38	<0.001
是	3609（21.05）	281（58.66）		
血脂异常				
否	13474（78.58）	257（53.65）	168.18	<0.001
是	3673（21.42）	222（46.35）		
HUA				
否	14953（87.20）	360（75.16）	59.33	<0.001
是	2194（12.80）	119（24.84）		
随访 BMI（kg/m^2）				
< 24.0	7732（48.14）	75（16.13）	270.87	<0.001
24.0-27.9	5643（35.13）	194（41.72）		
≥ 28.0	2688（16.73）	196（42.15）		
随访腹围（cm）	81.00（73.00，90.00）	92.00（86.00，99.00）	-19.73	<0.001
随访 SBP（mmHg）	125.00（115.00，136.00）	141.00（130.00，153.00）	-18.74	<0.001

随访 DBP（mmHg）	79.00（71.00，87.00）	88.00（81.00，97.00）	-15.84	<0.001
随访 TC（mmol/L）	5.16（4.58，5.83）	5.50（4.69，7.04）	-5.77	<0.001
随访 TG（mmol/L）	1.25（0.90，1.83）	1.96（1.38，2.72）	-16.56	<0.001
随访 LDL-C（mmol/L）	3.23（2.70，3.79）	3.55（2.81，4.15）	-5.66	<0.001
随访 HDL-C（mmol/L）	1.43（1.24，1.67）	1.27（1.12，1.44）	-11.72	<0.001
随访 FBG（mmol/L）	4.80（4.50，5.10）	6.60（5.90，7.50）	-33.52	<0.001
随访 2hPG（mmol/L）	6.60（5.90，7.40）	10.8（9.20，12.10）	-15.40	<0.001
随访 HbA_{1c}（%）	5.60（5.40，5.90）	6.70（6.50，7.00）	-32.03	<0.001
随访 SUA（umol/L）	336.00（274.00，412.00）	379.00（323.00，445.00）	-9.35	<0.001

注：BMI，体质指数；SBP，收缩压；DBP，舒张压；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；FBG，空腹血糖；2hPG，2h 餐后血糖；HbA_{1c}，糖化血红蛋白；SUA，血尿酸

2.2 亚组人群 T2DM 累积发病率

对人群 T2DM 累积发病率进行分析，结果显示，高年龄组（≥ 60 岁）、男性、目前吸烟、目前饮酒、BMI ≥ 28.0 Kg/m²、患高血压、血脂异常亚组人群中 T2MD 累积发病率更高（*P* 值均<0.001），见表 2。

表 2　亚组人群 T2DM 的累积发病率

变量	发病例数	随访人年	累积发病率%（95%*CI*）	*P* 值
年龄（岁）				
＜40	89	29710	0.93（0.75，1.14）	<0.001
40-59	255	19342	4.08（3.60，4.60）	
≥ 60	135	5581	7.52（6.34，8.84）	
性别				
男	327	25212	4.03（3.61，4.48）	<0.001
女	152	29421	1.60（1.36，1.87）	
吸烟状况				
从不吸烟	272	41611	2.03（1.80，2.28）	<0.001
曾经吸烟	36	2293	4.85（3.42，6.65）	
目前吸烟	145	10787	5.20（4.49，6.00）	
饮酒状况				
不饮酒	304	40219	2.34（2.09，2.62）	<0.001
目前饮酒	149	12180	3.79（3.22，4.40）	
BMI（kg/m²）				
＜24.0	81	23643	1.06（0.08，1.32）	<0.001

24.0-27.9	200	18638	3.33（2.31，3.81）	
≥28.0	180	8457	6.59（5.68，7.58）	
高血压				
否	198	42601	1.44（1.25，1.66）	<0.001
是	281	12032	7.22（6.42，8.08）	
血脂异常				
否	257	42646	1.87（1.65，2.11）	<0.001
是	222	11987	5.70（5.00，6.47）	

注：BMI，体质指数

2.3 SUA 水平与 T2DM 发病风险关联的 Cox 比例风险回归模型分析

多因素调整后结果显示，HUA 人群中 T2DM 发病风险增加，*HR* 值为 1.32（95%*CI*：1.04，1.67；*P*=0.023），满足比例风险假定检验（x^2=14.22，*P*=0.287）；且随 SUA 水平的升高，SUA 高值组 T2DM 的发病风险更高（$P_{趋势性}$<0.001）。以基线 SUA 水平的连续变量为自变量，多因素调整后结果显示 SUA 每升高 10 umol/L，T2DM 的发病风险增加 3%（95%*CI*：1%，4%；*P*<0.001），满足比例风险假定检验（x^2=13.01，*P*=0.368）；按性别分层分析后，男性和女性 T2DM 发病风险分别增加 2%（95%*CI*：1%，3%；*P*=0.001）和 5%（95%*CI*：3%，8%；*P*=0.012），见表 3。

表 3　血尿酸水平与 T2DM 发病风险的 Cox 比例风险回归模型分析

SUA 水平（umol/L）	发病例数	随访人年	模型 1		模型 2		模型 3	
			HR（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值	*HR*（95%*CI*）	*P* 值
HUA								
否	360	47470	1.00		1.00		1.00	
是	119	7164	2.16（1.75，2.65）	<0.001	1.56（1.24，1.96）	<0.001	1.32（1.04，1.67）	0.023
指南分组								
＜360	240	38580	1.00		1.00		1.00	
360-419	122	8849	2.23（1.79，2.77）	<0.001	1.60（1.26，2.04）	<0.001	1.34（1.04，1.72）	0.024
420-480	75	4625	2.49（1.92，3.23）	<0.001	1.82（1.37，2.43）	<0.001	1.47（1.10，1.99）	0.010
≥480	42	2578	2.75（1.98，3.81）	<0.001	2.05（1.42，2.96）	<0.001	1.48（1.08，2.14）	0.040
四分位数分组								
Q_1	41	13482	1.00		1.00		1.00	
Q_2	92	13841	2.09（1.45，3.02）	<0.001	1.42（0.97，2.09）	0.072	1.29（0.87，1.92）	0.208
Q_3	138	13659	3.11（2.19，4.41）	<0.001	1.80（1.22，2.66）	0.003	1.57（1.05，2.34）	0.027
Q_4	208	13651	4.83（3.46，6.76）	<0.001	2.70（1.81，4.02）	<0.001	2.00（1.32，3.02）	0.001

连续变量	479	54634	1.05（1.04，1.06）	<0.001	1.04（1.03，1.05）	<0.001	1.03（1.01，1.04）	<0.001
男性	327	25212	1.03（1.008，1.04）	0.001	1.02（1.01，1.04）	0.001	1.02（1.01，1.03）	0.001
女性	152	29421	1.10（1.08，1.12）	<0.001	1.07（1.05，1.09）	<0.001	1.05（1.03，1.08）	0.012

注：模型 1 未调整；模型 2 调整了性别、年龄（分类变量）、BMI（分类变量）；模型 3 在模型 2 基础上又调整了腹围、吸烟状况、饮酒状况、高血压及血脂异常；

2.4 HUA 与 T2DM 发病风险的多因素 Cox 比例风险回归模型分层分析

分层分析结果显示，高年龄组（≥60 岁）[*HR*（95%*CI*）：6.78（4.16，11.03）]、女性[*HR*（95%*CI*）：2.31（1.54，3.45）]、目前吸烟[*HR*（95%*CI*）：1.79（1.23，2.60）]、目前饮酒[*HR*（95%*CI*）：1.61（1.23，2.10）]、BMI≥28.0 kg/m^2[*HR*（95%*CI*）：1.69（1.07，2.68）]、高血压[*HR*（95%*CI*）：2.89（2.15，3.89）]、血脂异常[*HR*（95%*CI*）：2.39（1.80，3.16）]组中伴随 HUA 时，T2DM 发病风险更高，见表 4。

表 4　HUA 与 T2DM 发病风险的多因素 Cox 比例风险回归模型分层分析

变量	HUA 患病情况	人数（%）	*β* 值	*SE* 值	Wald χ^2 值	*HR*（95%*CI*）[a]	*P* 值
年龄（岁）							
＜40	否	8304（47.11）				1.00	
40-59	否	5427（30.79）	1.19	0.17	48.79	3.30（2.36，4.62）	<0.001
≥60	否	1582（8.98）	1.56	0.19	66.82	4.76（3.28，6.92）	<0.001
＜40	是	1280（4.65）	0.42	0.24	3.15	1.52（0.96，2.41）	0.076
40-59	是	820（4.65）	1.50	0.20	55.52	4.47（3.01，6.62）	<0.001
≥60	是	213（1.21）	1.91	0.25	59.32	6.78（4.16，11.03）	<0.001
性别							
女	否	9394（53.30）				1.00	
男	否	5919（33.58）	0.01	0.15	0.004	1.01（0.75，1.36）	0.948
女	是	115（0.65）	0.84	0.21	16.67	2.31（1.54，3.45）	<0.001
男	是	2198（12.47）	0.19	0.18	1.16	1.21（0.86，1.70）	0.281
吸烟状况							
从不吸烟	否	12163（71.98）				1.00	
曾经吸烟	否	514（3.04）	0.18	0.24	0.59	1.20（0.76，2.25）	0.441
目前吸烟	否	2008（11.88）	0.52	0.15	12.19	1.68（1.26，2.25）	<0.001
从不吸烟	是	1255（7.43）	0.53	0.14	13.28	1.69（1.28，2.24）	<0.001
曾经吸烟	是	229（1.36）	0.47	0.30	2.48	1.60（0.89，2.87）	0.116
目前吸烟	是	728（4.31）	0.58	0.19	9.17	1.79（1.23，2.60）	0.002

饮酒状况							
不饮酒	否	11773（69.68）				1.00	
目前饮酒	否	2912（17.23）	0.02	0.14	0.02	1.02（0.78，1.33）	0.90
不饮酒	是	1015（6.01）	0.13	0.17	0.53	1.13（0.81，1.59）	0.468
目前饮酒	是	1197（7.08）	0.48	0.14	12.28	1.61（1.23，2.10）	<0.001
BMI（kg/m²）							
＜24.0	否	7328（44.75）				1.00	
24.0-27.9	否	4966（30.33）	0.10	0.17	0.39	1.11（0.80，1.54）	0.534
≥28.0	否	1853（11.32）	0.17	0.22	0.62	1.19（0.77，1.82）	0.431
＜24.0	是	306（1.87）	0.21	0.36	0.35	1.24（0.61，2.50）	0.555
24.0-27.9	是	1041（6.36）	0.45	0.21	4.81	1.57（1.05，2.35）	0.028
≥28.0	是	880（5.37）	0.53	0.24	4.96	1.69（1.07，2.68）	0.026
高血压							
否	否	12321（69.90）				1.00	
是	否	2992（16.97）	0.76	0.13	35.82	2.15（1.67，2.76）	<0.001
否	是	1415（8.03）	0.42	0.18	5.26	1.52（1.06，2.17）	0.022
是	是	898（5.09）	1.06	0.15	49.36	2.89（2.15，3.89）	<0.001
血脂异常							
否	否	12522（71.04）				1.00	
是	否	2791（15.83）	0.63	0.12	27.56	1.88（1.49，2.38）	<0.001
否	是	1209（6.86）	0.46	0.16	8.35	1.58（1.16，2.16）	0.004
是	是	1104（6.26）	0.87	0.14	37.07	2.39（1.80，3.16）	<0.001

注：BMI，体质指数；调整年龄、性别、吸烟状况、饮酒状况、BMI、腹围、高血压、血脂异常；分层分析调整除分层因素外的其余所有混杂因素

3 讨论

本研究结果显示，健康体检队列人群中 SUA 水平升高及患 HUA 会增加 T2DM 的发病风险，且在高年龄组（≥60 岁）、女性、目前吸烟、饮酒、BMI≥28.0 Kg/m²、患高血压及血脂异常亚组人群中 T2MD 累积发病率更高，且伴随 HUA 时 T2DM 的发病风险也更高。

SUA 是一种嘌呤的代谢产物，HUA 是因嘌呤代谢紊乱而产生的代谢性疾病。SUA 水平升高后以结晶样沉淀在脏器和骨关节则会导致痛风性关节炎或结石等疾病[15]。研究结果表明，血尿酸已成为慢性肾脏病、高血压及 T2DM 的危险因素[16-20]，尤其在高血压和 T2DM 患者中，SUA 水平升高会增加心血管疾病的风险[21-22]。

韩国一项队列研究表明，HUA 是新发 T2DM 的一个强有力的独立预测因子，5 年随访期内，患有 HUA

人群 T2DM 的发病风险增加 78%，在此人群中长期心血管疾病风险也在增加[23]。欧洲一项巢式病例对照研究结果显示，调整了年龄、TG、肥胖症及高血压等混杂因素后，SUA 最高分位数组 T2DM 发病风险是最低分位数组的 1.43 倍[24]。Yamada 等人的研究表明，在日本男性中，SUA 水平与 T2DM 的发病风险无关，但在女性中，SUA 可作为 T2DM 发病预测因子[25]。有证据表明，HUA 引发糖尿病体系有性别偏好的特征可能与 SLC2A9 基因相关[26]。Wang 等人研究随访 3.5 年后，结果发现 924 例我国中老年人群中 HUA 患者 T2DM 发病风险是非 HUA 人群的 1.95 倍（95%CI：1.11-3.44）[10]。基于我国长寿地区老龄人 SUA 水平对 T2DM 发病风险影响，结果显示，HUA 患者较 SUA 正常者 T2DM 发病风险增加 19%；且 SUA 每升高 10 umol/L，T2DM 发病风险增加 1.1%[9]，与我们研究结果相似，但由于其纳入研究对象为我国长寿地区 80 岁以上老龄人，其代表性及结果外推性受到一定影响。

SUA 具有抗氧化特征，可使机体免受氧化损伤，但在其他因素影响下 SUA 的抗氧化性易变成促氧化性，更容易对机体的组织形成伤害[27]。SUA 水平升高导致 T2DM 发病风险增加的机制包括，一方面高尿酸会导致一氧化氮的活性下降，内皮功能不能正常发挥生理作用，降低了组织内胰岛素摄取、GLUT4 转运和葡萄糖的摄取[28,29]；另一方面，高尿酸通过诱导活性氧（reactive oxygenspecies，ROS）产生氧化应激，引起炎症状态，从而引起各种代谢系统的紊乱及扰乱胰岛素信号通路，降低胰岛素敏感性，从而减少胰岛素的产生和分泌，最终导致糖尿病的发生[30,31]。同时，随着 SUA 水平升高，嘌呤会以结晶样式沉淀在器官组织，尤其当尿酸结晶沉积在胰腺组织时会减少胰岛素的产生和分泌，从而加快 T2DM 的发生发展。

本研究优点在于：（1）研究设计为前瞻性队列研究，检验因果能力较强，可最小化反向关联的偏差；（2）研究样本量较大，人群随访监测效果好，数据真实可靠；（3）研究分析调整了诸多生活方式信息和生化指标等混杂因素，结果较为稳定。本研究仍有一些局限性。首先，研究对象仅为单一健康体检中心受检者，人群代表性受到一定影响，对结果外推存在一定限制；其次，SUA 水平是动态变化的指标，仅使用基线 SUA 水平分析存在一定的信息偏倚；最后，本研究中位随访时间 3.10 年，相对较短，未来项目组仍需继续监测，加强随访，探究基线 SUA 水平及动态变化对 T2MD 发病风险关联。

综上所述，本研究发现 SUA 水平升高及患 HUA 会增加 T2DM 的发病风险，且合并有高龄、女性、吸烟、饮酒、肥胖、高血压及血脂异常时，T2DM 发病风险更高。因此亚组人群更需控制好暴露的危险因素，对降低 T2DM 的发生具有重要的防控作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 全国糖尿病研究协作组调查研究组.全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告[J].中华内科杂志，1981，20(11)：678-683.

National Diabetes Research Cooperative and Investigation Group.Investigation report of diabetes among 300000 people in 14 provinces and cities[J].Chin J Intern Med，1981，20(11)：678-683.

[2] LI Y，TENG D，SHI X，et al.Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association：national cross sectional study[J].BMJ，2020，369：m997.DOI：10.1136/bmj.m997.

[3] MANTOVANI A，RIGOLON R，PICHIRI I，et al.Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes[J].J Endocrinol Invest，2016，39(2)：159-167.DOI：10.1007/s40618-015-0354-z.

[4] WEI F J，CHANG B C，YANG X L，et al.Serum Uric acid levels were dynamically coupled with hemoglobin A1c in the development of type 2 Diabetes[J].Sci Rep，2016，6：28549.DOI：10.1038/srep28549.

[5] YAN D D，WANG J，JIANG F，et al.A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients：A Mendelian randomization analysis[J].Int J Cardiol，2016，214：194-199.DOI：10.1016/j.ijcard.2016.03.206.

[6] KRISHNAN E，AKHRAS K S，SHARMA H，et al.Relative and at tributable diabetes risk associated with hyperuricemia in US veterans with gout[J].QJM，2013，106(8)：721-729.DOI：10.1093/qjmed/hct093.

[7] WU W C，LAI Y W，Chou Y C，et al.Serum rric acid level as a harbinger of type 2 diabetes：a prospective observation in Taiwan[J].Int J Environ Res Public Health，2020，17(7)：2277.DOI：10.3390/ijerph17072277.

[8] 中华医学会内分泌学分会.中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J].中华内分泌代谢杂志，2020，36(1)：1-13.DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.

Chinese Endocrinology Society.Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China (2019)[J].Chin J Endocrinol Metab，2020，36(1)：1-13.DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.

[9] 吴兵，吕跃斌，周锦辉，等.中国长寿地区高龄老人血浆尿酸水平与 2 型糖尿病发病风险的队列研究[J].中华医学杂志，2021，101（16）：1171-1177. DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20201221-03409.

WU B，LYU YB，ZHOU JH，et al. A cohort study on plasma uric acid levels and the risk of type 2 diabetes mellitus among the oldest old in longevity areas of China[J]. Nalt Med J China，2021，101（16）：1171-1177. DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20201221-03409.

[10] WANG T, BI Y, XU M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese[J]. Endocrine. 2011 Aug;40(1):109-16. DOI: 10.1007/s12020-011-9449-2.

[11] 黄叶飞，杨克虎，陈澍洪，等.高尿酸血症/痛风患者实践指南[J].中华内科杂志，2020，59(7)：519-527.DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20200505-00449.

Huang Y F， YANG K H，Chen S H，et al.Practice guideline for patients with hyperucicemia/gout[J].Chin J Intern Med，2020，59(7)：519-527.DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20200505-00449.

[12] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）[J].中华糖尿病杂志，2021，13(04)：315-409.DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

Chinese Diabetes Society.Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J].Chin J Diabetes Mellitus，2021，13(04)：315-409.DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[13] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟.中国高血压防治指南(2018 修订版)[J].中国心血管杂志，2019，24(1)：24-56.DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension，Chinese Hypertension

League.2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J].2019，24(1)：24-56.DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[14] 中国成人血脂异常防治修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[J].华心血管病杂志，2016，44(10)：833-853.DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.

Chinese Joint Committee on Adult Dyslipidemia.Guidelines for Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Chinese Adults (revised 2016)[J].Chin J Cardiol，2016，44(10)：833-853.DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.

[15] RUBIO-GUERRA A F，MORALES-LOPEZ H，GARRO-ALMENDARO A K，et al.Circulating Levels of Uric Acid and Risk for Metabolic Syndrome[J].Curr Diabetes Rev，2017，13(1)：87-90.DOI：10.2174/1573399812666150930122507.

[16] SCHWARTZ G J，ROEM J L，HOOPER S R，et al.Longitudinal changes in uric acid concentration and their relationship with chronic kidney disease progression in children and adolescents[J].Pediatr Nephrol，2022.DOI：10.1007/s00467-022-05620-3.

[17] GONCALVES D L N，MOREIRA T R，da SILVA L S.A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease[J].Sci Rep，2022，12(1)：6251.DOI：10.1038/s41598-022-10118-x.

[18] LUO Q，QIN L，ZHANG Y，et al.Relationship between serum uric acid and hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome：A retrospective cohort study[J].J Clin Hypertens (Greenwich).2022.DOI：10.1111/jch.14541.

[19] SINGH S K，SINGH R，SINGH S K，et al.Prevalence of Hyperuricemia and the Relationship Between Serum Uric Acid and Hypertension in New Onset Diabetic Patients：A Cross-Sectional Indian Study[J].Diabetes Metab Syndr Obes，2022，15：1809-1817.DOI：10.2147/DMSO.S363311.

[20] LEE K W，SHIN D.Concurrent presence of high serum uric acid and inflammation is associated with increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adult population[J].Sci Rep，2022，12(1)：11000.DOI：10.1038/s41598-022-15176-9.

[21] LI W，WANG Y，OUYANG S，et al.Association Between Serum Uric Acid Level and Carotid Atherosclerosis and Metabolic Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J].Front Endocrinol (Lausanne)，2022，13：890305.DOI：10.3389/fendo.2022.890305.

[22] BORGHI C，AGNOLETI D，CICERO A F G，et al.Uric Acid and Hypertension：a Review of Evidence and Future Perspectives for the Management of Cardiovascular Risk[J].Hypertension，2022，101161HYPERTENSIONAHA12217956.DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956.

[23] CHOI B G，KIM D J，BAEK M J，et al.Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population[J].Clin Exp Pharmacol Physiol，2018，45(6)：499-506.DOI：10.1111/1440-1681.12911.

[24] SLUIJS I，BEULENS J W，van der A D L，et al.Plasma uric acid is associated with increased risk of type 2 diabetes independent of diet and metabolic risk factors[J].J Nutr，2013，143(1)：80-85.DOI：

10.3945/jn.112.167221.

[25] YAMADA T，FUKATSU M，SUZUKI S，et al.Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women underoing health checkups[J].Diabetes Metab，2011，37(3)：252-258.DOI：10.1016/j.diabet.2010.10.009.

[26] DORING A，GIEGER C，MEHTA D，et al.SLC2A9 influences uric acid concertrations with pronounced sex-specific effects[J].Nat Genet，2008，40(4)：430-436.DOI：10.1038/ng.107.

[27] KAZUSHI T.Oxidative Stress Participates in the Associations Between Serum Uric Acid and Albuminuria in Obesity[J].Am J Hypertens，2017，30(3)：e1.DOI：10.1093/ajh/hpw162.

[28] WANG H，WANG A X，AYLOR K.Nitric oxide directly promotes vascular endothelial insulin transport[J].Diabetes，2013，62(12)：4030-4042.DOI：10.2337/db13-0627..

[29] WARDHANA W，RUDIJANTO A.Effect of uric acid on blood glucose levels[J].Acta Med Indones，2018，50(3)：253-256.

[30] JIA L，XING J，DING Y，et al.Hyperuricemia causes pancreatic β-cell death and dysfunctionthrough NF-κB signaling pathway[J].PLoS One，2013，8(10)：e78284.DOI：10.1371/journal.pone.0078284.

[31] BALDWIN W，MCRAE S，MAREK G，et al.Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome[J].Diabetes，2011，60(4)：1258-1269.DOI：10.2337/db10-0916.